

Obligatorisk oppgave  
Det medisinske embetsstudium  
Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

## Prognostisk betydning av troponin-stigning etter PCI

---

**Jørgen A. Gravning**  
*j.a.gravning@studmed.uio.no*

Veileder:

**Prof. John Kjekshus**  
Hjertemedisinsk avdeling

Rikshospitalet  
0027 OSLO

---

## Prognostic value of Troponin I elevation after Percutaneous Coronary Intervention

---

Gravning J, Kjekshus J. Prognostic value of Troponin I elevation after Percutaneous Coronary Intervention

*Background.* We wanted to examine the prognostic value of elevated cardiac troponin I (cTnI) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with unstable angina pectoris (UAP), one year after intervention.

*Material and methods.* The charts to 157 patients with UAP who underwent PCI in 2001 were reviewed. We included 103 patients with TnI-values before and after PCI in the study. The patients were divided into two groups, depending on TnI-positive or TnI-negative before PCI. Demographic information was registered, together with TnI-values before and 16 – 24 hours after PCI. We defined events after one year as death (all-cause) or hospitalization with cardiovascular disease (angina pectoris, myocardial infarction, pulmonary edema, new PCI or ACB-operation).

*Results.* Totally 31,1% of the patients had elevated TnI ( $>0,10\mu\text{g/L}$ ) after intervention. The pre-PCI TnI-negative patients with a de novo post-PCI TnI-elevation, had a statistically significant higher number of events, compared to those without post-PCI TnI-elevation (50,0% vs. 21,7%;  $p=0,024$ ). The importance of post-PCI TnI-elevation was confounded by TnI-rise prior to PCI.

*Interpretation.* This study indicates that TnI-elevation after PCI has an important prognostic value in patients with unstable angina pectoris. Especially in patients with de novo TnI-elevation.

## **Sammendrag:**

*Bakgrunn.* Undersøke den prognostiske betydning av Troponin I (TnI) stigning etter perkutan koronar intervensjon (PCI) hos pasienter med ustabil angina pectoris (UAP), ett år etter intervensjonen.

*Materiale og metode.* Journalene til 157 pasienter med UAP som fikk utført PCI i 2001 ble systematisk gjennomgått. 103 pasienter med troponin-verdier før og etter PCI-behandling ble inkludert i studien. Pasientene ble inndelt i to grupper avhengig av om TnI var i normalområdet eller forhøyet før prosedyren. Demografiske data ble registrert, samt TnI-verdi før og 16-24 timer etter PCI. TnI-stigning etter PCI ble sammenholdt med pasientenes endepunkt etter ett år. Hendelser er definert som død eller reinnleggelse i sykehus med kardiovaskulær sykdom.

*Resultater.* Totalt hadde 31,1% av pasientene troponin-stigning etter PCI. Blant pasientene som var TnI negative før intervensjonen, hadde de med stigning en statistisk signifikant høyere forekomst av hendelser, sammenlignet med de som ikke hadde stigning etter PCI (50,0% vs. 21,7%;  $p=0,024$ )

*Fortolkning.* Vår undersøkelse tyder på at troponin-stigning etter PCI har prognostisk betydning for pasienter med ustabil angina pectoris.

## **Innledning / Bakgrunn**

Troponin (Tn) er et protein som består av tre komponenter; TnI, TnT og TnC og er en viktig del av muskelcellenes kontraktile apparat. Troponinene er avgjørende for interaksjonen mellom aktin og myosin. Lekkasje av troponin fra myocytter indikerer irreversibel celledskade. Serumkonsentrasjonen av de hjertespesifikke troponinene (cTnI og cTnT) er i dag de mest spesifikke og sensitive markører for myokardskade (1).

Ustabil angina pectoris (UAP) kan sees på som en tilstand i spekteret mellom akutt hjerteinfarkt og kronisk stabil angina pectoris. Klinisk kjennetegnes UAP av angina pectoris oppstått i hvile, ”crescendoangina” eller nyoppstått angina pectoris. UAP utvikler seg ofte til et akutt hjerteinfarkt, slik at noen pasienter som innlegges med UAP får stigning i myokardskade markører før PCI-prosedyre. Patofysiologisk regnes plakkraktur med trombedannelse og koronararteriestenose, ofte subokkluderende, som sentrale faktorer.

Perkutan koronar intervensjon (PCI) er en fellesbetegnelse på kateterbehandling av koronarsykdom, tidligere kalt Perkutan transluminal koronar angioplastikk, PTCA. PCI utføres i forlengelsen av en diagnostisk koronar angiografi, i form av utblokking av signifikante koronarstenoser, med eller uten implantering av stent. UAP er en vanlig indikasjon for snarlig PCI (2, 3).

Troponin-stigning hos pasienter med ustabil angina pectoris indikerer myokardskade, og maksimalverdien er relatert til prognosen (4,5). I forbindelse med invasive prosedyrer som PCI observeres til tider også en økning i troponin. Vi ønsket å undersøke om en slik prosedyrerelatert troponinstigning har prognostisk betydning for pasienten på lenger sikt.

## Materiale og metode

I løpet av året 2001 ble det ved Rikshospitalet utført PCI på til sammen 1242 pasienter. Av disse hadde 527 diagnose UAP (ICD-10 kode I20.0). Vi gjorde et fortløpende utvalg av 157 journaler til pasienter med UAP som primær diagnose. Av disse ble 54 ekskludert fra studien pga manglende opplysninger om troponinverdier. ACB-opererte pasienter som hadde fått utført PCI på et graft, ble også ekskludert.

Studien er retrospektiv og baserer seg på data fra 103 pasienter med diagnosen ustabil angina pectoris. Vi registrerte demografiske data (alder og kjønn), tidligere hjerteinfarkt, risikoprofil for hjerte-karsykdom (hypertensjon, hyperkolesterolemi og diabetes), sykehistoriens varighet, medikamenter ved utreise, relevante laboratorieverdier og opplysninger vedrørende PCI (tab.1).

Alle inkluderte pasienter ble så tilsendt et spørreskjema, hvor de skulle beskrive sin tilstand ett år etter intervensjon. Dødsfall i populasjonen ble sjekket ut mot Folkeregisteret i forkant av utsendelsen.

Pasientene ble spurt om reinnleggelse i sykehus ( dato, sykehus, og årsak ) og hvorvidt deres angina hadde blitt forverret etter intervensjon. Vi fikk vi svar fra samtlige pasienter.

Pasientene ble delt i to grupper; de med positiv cTnI verdi ( $cTnI > 0,10 \mu\text{g/L}$ ) (*Gruppe 1*) og de med negativ cTnI verdi ( $cTnI \leq 0,10 \mu\text{g/L}$ ) (*Gruppe 2*) før prosedyren. Troponinverdi etter PCI er tatt i et tidsrom på 16-24 timer etter prosedyreslutt, og rutinemessig analysert ved Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet. Pasientene i hver gruppe ble så delt i to; cTnI-stigning  $> 0,10 \mu\text{g/L}$  og cTnI-stigning  $< 0,10 \mu\text{g/L}$  etter PCI. Terskelverdier er valgt ut ifra referansegrensene på Rikshospitalet og tidligere publiserte arbeider (4).

Hendelser i løpet av året etter PCI er definert som død eller reinleggelse i sykehus pga. kardiovaskulær sykdom (angina pectoris, hjerteinfarkt, lungeødem, ny PCI eller ACB-operasjon.).

Vår hypotese er at prosedyrerelatert troponinstigning etter PCI har prognostisk betydning for pasienter med ustabil angina pectoris som innleggesdiagnose. Av den grunn var det hensiktsmessig å skille mellom pasienter som er troponin-positive og troponin-negative før PCI.

Vi gjorde en tilsvarende beregning med CK-MB masse som prognostisk markør, med den hypotese at troponin er en mer spesifikk indikator. Terskelverdi for CK-MB masse var 5 µg/L (4).

Kontinuerlige variabler er angitt som gjennomsnittsverdi  $\pm$  standardavvik og diskrete variabler som prosent. Dataene ble analysert ved hjelp av SPSS. P-verdi  $<0,05$  anses som statistisk signifikant.

Korrelasjonsanalyse utført med Spearman's  $r$ .

## Resultater

Av de 103 pasientene hadde 27 positiv TnI (26,2%) (*Gruppe 1*) og 76 negativ TnI (73,8%) (*Gruppe 2*) før PCI. Det var små forskjeller i baseline-verdier blant pasientene (tab.1).

TnI-stigningen korrelerer med CK-MB-stigningen ( $r=0,58$ ,  $p<0,001$ ).

I gruppe 1 fikk 59,3% ytterligere TnI-stigning etter PCI. Pasientene med stigning hadde noe høyere forekomst av hypertensjon, var litt eldre og fikk oftere utført PCI i området for blodforsyningen til venstre ventrikkel (LAD og CX). Det var også flere menn enn kvinner som fikk stigning, men ingen signifikante forskjeller. Det var 6 hendelser i gruppe 1 (22,2%), men ingen signifikant forskjell mellom pasientene med og uten TnI-stigning etter PCI (25,0% vs. 18,2%;  $p=0,68$ ) (tab.2, fig.1)

I gruppe 2 fikk 21,1% TnI-stigning etter PCI. Pasientene som fikk stigning hadde en ikke-signifikant høyere forekomst av tidligere hjerteinfarkt, og også her en overvekt av menn.

Det var 21 hendelser i gruppe 2 (27,6%). Det var signifikant høyere forekomst av hendelser blant pasientene med, sammenliknet med de uten troponin-stigning (50,0% vs. 21,7%;  $p=0,024$ ) (tab.2, fig.2).

Da vi gjorde tilsvarende undersøkelse med CK-MB masse som markør for gruppeinndelingen fant vi også høyere forekomst av hendelser hos pasientene med stigning, men forskjellene var ikke statistisk signifikante (tab.3).

Da vi slo sammen alle pasientene i gruppe 1 og gruppe 2, fant vi også et høyere antall hendelser blant pasientene med TnI-stigning etter PCI (37,5% vs. 21,1%;  $p=0,080$ ). Disse pasientene hadde en gjennomsnittsstigning av TnI på  $1,07 \pm 0,23 \mu\text{g/L}$  (tab.4). Troponin-stigningen i gruppe 1 og 2 er fremstilt i figur 3.

CRP var forhøyet i alle grupper, men det var ikke høyere verdier blant pasientene med TnI-stigning etter PCI.

## Diskusjon

Generelt er troponin-stigning hos pasienter med UAP assosiert med dårligere langtids-prognose for død av kardiovaskulær årsak (4,5). En betydelig andel av pasientene i denne studien hadde TnI-stigning etter PCI (31,1%). Viktigste funn er at troponin-stigning i løpet av første døgn etter gjennomgått PCI indikerer en dobling av risiko for død og reinnleggelse i sykehus med kardiovaskulær sykdom, ett år etter PCI. Risikoen er størst hos pasienter med de novo TnI-stigning (gruppe 2). Denne tendensen samsvarer med liknende studier (8, 9).

Den patofysiologiske mekanismen for troponin-stigningen er uklar, men kan være trombose i sidegren arterie, manglende revaskularisering, reperfusjonsskade med ødem i karveggen og myokard, distal embolisering av koronare tromber, okkludert stent, mangelfull stentdilatasjon eller forlenget ballongoppblåsningstid (6, 7).

Troponinkonsentrasjonen i blodet når sin maksimale verdi etter 12-30 timer og normaliseres etter ca. 10 dager (1). Dette gjør at TnI-stigning etter PCI hos pasientene i gruppe 1 ikke nødvendigvis skyldes PCI-behandling. TnI-stigning etter PCI i gruppe 2 er derimot prosedyrerelatert. Dette kan være en forklaring på at TnI er en mer sensitiv prognostisk markør hos pasientene som er TnI negative før intervensjonen. PCI-relatert TnI-stigning har i vår studie en dårligere prognose enn TnI-stigning før intervensjonen.

Troponin-stigning etter PCI viser ikke noen relasjon til stigning i andre markører som f. eks. CRP, og er således den klart mest sensitive prediktor for nye koronare hendelser.

Andre studier har indikert at stigning i CK-MB har tilsvarende prognostisk verdi (10), noe vi ikke fant holdepunkt for i vår studie (tab.3).

## **Konklusjon**

Troponin er i dag den mest sensitive og spesifikke markør for myokardskade, og troponinstigning hos pasienter med ustabil angina pectoris predikerer økt mortalitet og morbiditet. Mye tyder på at troponin-stigning etter PCI også kan brukes som en prognostisk markør, spesielt hos pasienter som er troponin negative før intervensjon. Men dette er relativt ny kunnskap, som krever mer forskning. Reangiografi med intravaskulær ultralyd-kontroll vil kunne bidra til å finne mulige årsaker til troponin-stigningen. Tettere oppfølging av disse pasientene vil være viktig.

---

Vi vil rette en stor takk til konsulent Liv Andersen ved Hjertemedisinsk avd. Rikshospitalet, for hjelp med datainnsamlingen.



## Litteratur

1. Strømme JH, Rolstad OJ, Mangschau A. Troponiner og andre nye biokjemiske hjertemarkører – tid for et skifte. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1863-9
2. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, et al. Medical Progress: Unstable Angina Pectoris. *N Engl J Med* 2000;342:101-14
3. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: The FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 9-16
4. Hillis GS, Taggart P, Wardlaw D, et al. The Relative Utility of Cardiac Troponin I, Creatine Kinase-MBmass, and Myosin Light Chain-1 in the Long-Term Risk Stratification of Patients with Chest Pain. *Clin Cardiol* 2003;26: 147-52
5. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of Myocardial Damage and Inflammation in Relation to Long-Term Mortality in Unstable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343: 1139-47
6. Bertinchant JP, Polge A, Ledermann B, et al. Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;84: 51-7
7. Talasz H, Genser N, Mair J, et al. Side-branch occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Lancet* 1992;339.1380-2
8. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, et al. Prognostic Significance of Elevated Troponin I After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1738-44
9. Ricchiuti V, Shear WS, Henry TD, Paulsen PR, Miller EA, Apple FS. Monitoring plasma cardiac troponin I for the detection of myocardial injury after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Chim Acta* 2000; 302: 161-70
10. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:241-51

Tabell 1:

	<b>Gruppe 1</b> cTnI > 0,10 µg/L før PCI (n=27)		<b>Gruppe 2</b> cTnI ≤ 0,10 µg/L før PCI (n=76)	
	Stigning i cTnI < 0,10 µg/L (n=11)	Stigning i cTnI ≥ 0,10 µg/L (n=16)	Stigning i cTnI < 0,10 µg/L (n=60)	Stigning i cTnI ≥ 0,10 µg/L (n=16)
<b>Demografiske data:</b>				
Alder v/ PCI (år)	59,6±3,1	62,5±3,0	63,5±1,6	59,8±3,9
Menn (%)	63,6	75,0	73,3	93,8
Kvinner (%)	36,4	25,0	26,7	6,3
Tidligere infarkt (%)	54,5	37,5	40,0	56,3
Diabetes (%)	27,3	0*	11,7	12,5
Hypertensjon (%)	27,3	43,8	30,0	31,3
Sykehistorier lengde (døgn)	5,1±0,8	4,3±0,7	6,9±0,6	7,6±1,2
<b>Medisiner v/ utskrivning:</b>				
B-blokker (%)	100	100	96,7	93,8
Statin (%)	90,9	81,3	91,7	87,5
ACE-hemmer (%)	18,2	43,8	36,7	50,0
Platehemmer (%)	100	100	100	100
<b>Laboratorieverdier:</b>				
b-Hgb (g/dL)	12,7±0,6	13,1±0,4	13,5±0,2	13,9±0,3
p-Kreatinin (µmol/L)	84,9±4,3	87,9±4,5	93,1±2,6	97,0±4,4
p-CRP (mg/L)	25,8±8,5	27,8±9,3	15,0±2,3	12,9±6,0
p-Glukose (mmol/L)	6,2±0,44	5,8±0,2	5,6±0,2	5,5±0,3
p-Kolesterol (mmol/L)	4,5±0,3	4,4±0,2	4,3±0,1	4,6±0,3
s-TnI, før PCI (µg/L)	1,69±0,63	1,74±0,83	0,06±0,00	0,05±0,01
s-TnI, etter PCI (µg/L)	1,08±0,49	3,04±1,04*	0,08±0,01	0,88±0,22*
s-TnI – Stigning (µg/L)		1,30±0,41		0,83±0,22
s-CK MB masse, før PCI (µg/L)	15,6±8,2	28,9±15,9	1,7±0,3	1,1±0,2
s-CK MB masse etter PCI (µg/L)	9,3±4,0	26,1±7,1*	7,1±2,7	12,0±2,5*
s-CK MB masse - Stigning (µg/L)	1,6±1,4	15,0±4,2*	2,68±0,9	12,2±2,5*
s-Myoglobin, før PCI (µg/L)	26,3±12,9	118,6±300,5	42,1±116,7	25,0±9,3
s-Myoglobin, etter PCI (µg/L)	32,1±11,7	44,7±15,9	42,6±47,6	36,3±13,6
<b>PCI:</b>				
Koronararterie:				
LAD (%)	27,3	50,0	60,0	56,3
CX (%)	9,1	37,5	28,3	37,5
RCA (%)	63,6	50,0	41,7	31,3
Andel PCI m/ stenting (%)	100	87,5	93,3	100

\*: p&lt;0,05 (forskjeller innad i hver gruppe)

Tabell 2: Hendelser og forverrelse av angina pectoris blant pasientene ett år etter PCI (n=103)

	Stigning i cTnI < 0,10 µg/L	Stigning i cTnI ≥ 0,10 µg/L
<b>GRUPPE 1</b> (n=27)	11	16
Hendelser	2 (18,2%)	4 (25,0%)**
Forverrelse av angina	2 (18,2%)	6 (37,5%)
<b>GRUPPE 2</b> (n=76)	60	16
Hendelser	13 (21,7%)	8 (50,0%***)
Forverrelse av angina	19 (31,7%)	5 (31,3%)

\*\* : p=0,68

\*\*\* : p=0,024

Tabell 3: CK-MB masse som prognostisk markør

(Ant. hendelser ett år etter PCI ) (n=98)

	Stigning i CK-MB masse < 5,0 µg/L	Stigning i CK-MB masse > 5,0 µg/L
CK-MB masse > 5 µg/L før PCI	10	3
• Hendelser	3 (30,0%)	1 (33,3%)+
CK-MB masse < 5 µg/L før PCI	62	23
• Hendelser	14 (22,6%)	7 (30,4%)++

+ : p=0,91

++ : p=0,46

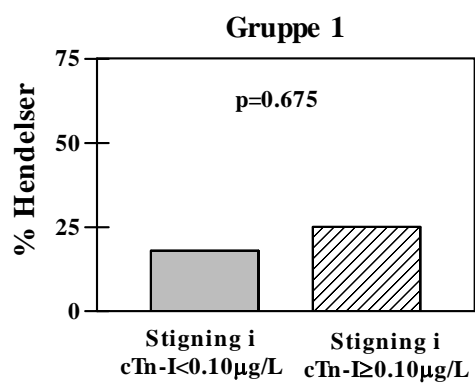
Tabell 4: Gruppe 1 + gruppe 2 (alle pasienter)

	<b>Alle pasienter</b> (n=103)	
	Stigning i cTnI < 0,10 µg/L (n=71)	Stigning i cTnI ≥ 0,10 µg/L (n=32)
<b>Demografiske data:</b>		
Alder v/ PCI (år)	62,9±1,4	61,1±2,4
Menn	71,8%	84,4%
Kvinner	28,2%	15,6%
Tidligere infarkt	42,3%	46,9%
Diabetes	14,1%	6,3%
Hypertensjon	29,6%	37,5%
Hypercholesterolemi	5,6%	3,1%
Sykehistories lengde (døgn)	6,6±0,5	5,9±0,7
<b>Laboratorieverdier:</b>		
b-Hgb (g/dL)	13,4±0,2	13,5±0,2
p-CRP (mg/L)	17,5±2,6	20,6±5,7
p-Glukose (mmol/L)	5,7±0,2	5,7±0,2
p-Kolesterol (mmol/L)	4,3±0,1	4,5±0,2
s-TnI, før PCI (µg/L)	0,51±0,20	1,01±0,50
s-TnI, etter PCI (µg/L)	0,28±0,11	1,96±0,56*
s-TnI – Stigning (µg/L)		1,07±0,23
s-CK MB masse, før PCI (µg/L)	3,9±1,5	15,0±8,2
s-CK MB masse etter PCI (µg/L)	7,4±2,4	19,0±3,9*
s-CK MB masse - Stigning (µg/L)	2,5±0,8	13,6±2,4*
<b>Hendelser:</b>	15 (21,1%)	12 (37,5%)**

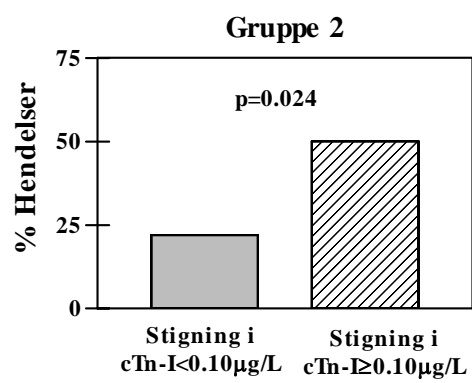
\*: p<0,05

\*\* : p=0,080

Figur 1:



Figur 2:



Figur 3:

